

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Midodrine Medical Valley 2,5 mg tabletter
Midodrine Medical Valley 5 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

2,5 mg

Varje tablett innehåller 2,5 mg midodrinhydroklorid.

5 mg

Varje tablett innehåller 5 mg midodrinhydroklorid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

2,5 mg

Vita till benvita, odragerade runda tabletter med en diameter på ca 6,00 mm och tjocklek på ca 2,60 mm, präglade med "F" och "7" på vardera sidan av brytskåran på ena sidan, och slät på andra sidan.

Brytskåran är inte till för att dela tablett i lika stora doser utan enbart för att underlätta nedsväljning.

5 mg

Vita till benvita, odragerade runda tabletter med en diameter på ca 7,50 mm och tjocklek på ca 3,10 mm, präglade med "I" och "29" på vardera sidan av brytskåran på ena sidan, och brytskåra på andra sidan.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

För behandling av vuxna med svår ortostatisk hypotoni på grund av dysfunktion i det autonoma nervsystemet när andra åtgärder har uteslutits.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna:

Den vanliga startdosen är 2,5 mg tre gånger dagligen. Ett doseringsschema med 3–4 timmars intervall rekommenderas. Den sista dosen ska tas minst fyra timmar innan läggdags för att minska risken för hypertoni vid liggande ställning. Dosen bör ökas med veckovisa intervall i små steg tills ett optimalt

svar erhålls. De flesta patienter uppnår kontroll med eller under 30 mg dagligen givet i 3 uppdelade doser. Den maximala dagliga dosen är 30 mg givet i 3 uppdelade doser. Dagliga doser som överstiger 30 mg rekommenderas inte. Blodtrycket vid liggande och stående bör övervakas regelbundet i början av behandlingen (minst två gånger i veckan) och användningen av midodrin ska avslutas om hypertoni vid liggande ställning ökar för mycket. Dosering av midodrin bör ske under dagtid, när patienten är i upprätt läge.

Äldre:

Även om det inte finns några bevis på att dosbehovet skiljer sig åt hos äldre, rekommenderas att den initiala dosen som används är liten och att dosökningar titreras mot patientens kliniska tillstånd med försiktighet.

Administreringen av midodrin ska avslutas och den behandlande läkaren meddelas omedelbart om blodtrycket i endera positionen överstiger 180/100 mmHg eller anses vara kliniskt signifikant

Pediatrisk population:

Rekommenderas inte för användning hos barn.

Patienter med nedsatt njurfunktion:

Inga specifika studier har utförts avseende en eventuell dosreduktion hos patienter med nedsatt njurfunktion. Midodrin är kontraindicerat för patienter med akut njursjukdom eller svårt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.3).

Patienter med nedsatt leverfunktion:

Inga specifika studier har utförts på denna patientpopulation.

Administreringsätt

Oral användning.

4.3 Kontraindikationer

Midodrine Medical Valley är kontraindicerat hos patienter med:

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Hypertoni.
- Svår organisk hjärtsjukdom eller hjärtsvikt.
- Tyreotoxikos.
- Feokromocytom.
- Akut nefrit.
- Akut njursjukdom.
- Svår njursvikt (kreatininclearance <30 ml/min).
- Hypertrofi av prostatakörteln med ökad resturinvolym.
- Proliferativ diabetesretinopati.
- Urinretention.
- Hypertyreoidism.
- Trångvinkelglaukom.
- Obliterativ eller spastisk kärlsjukdom (t.ex. cerebrovasculära ocklusioner och spasmer).
- Vasovagal hypotoni.

4.4 Varningar och försiktighet

Regelbunden övervakning av liggande och sittande blodtryck är nödvändig under användning av läkemedlet. Potentialen för liggande och sittande hypertoni bör utvärderas i början av midodrinbehandlingen. Patienterna ska informeras om att omedelbart rapportera symtom på hypertoni vid liggande, t.ex. hjärtkänningar (palpitationer, bröstsmärta och andnöd), huvudvärk, dimsyn osv., och patienten ska rådas att avbryta läkemedelsbehandlingen omedelbart.

Patienter med cerebrovaskulära händelser (CVA) i anamnesen eller kända riskfaktorer för cerebrovaskulära händelser bör övervakas noggrant. Hypertoni vid liggande kan ofta kontrolleras genom en justering av midodrin dosen. Hypertoni vid liggande kan också kontrolleras genom höjning av huvudet.

Patienter som tar midodrin bör undvika samtidig användning av andra adrenosympatomimetiska läkemedel inklusive receptfria läkemedel (se avsnitt 4.5).

Stor försiktighet ska iaktas hos patienter med mild till måttlig njursvikt (kreatininclearance >30 ml/min och <90 ml/min).

Patienter med ihållande labilt blodtryck efter stabilisering av midodrin bör avbryta behandlingen.

Långsammare hjärtfrekvens kan uppstå efter administrering av midodrin, främst på grund av vagal reflex. Därför ska stor försiktighet iaktas vid användning tillsammans med andra läkemedel som direkt eller indirekt sänker hjärtfrekvensen (se även avsnitt 4.5) t.ex. digitalisglykosider, betablockerare, psykofarmaka (särskilt tricykliska antidepressiva läkemedel, fentiaziner och atypiska antipsykotika). Patienter som upplever tecken eller symptom som tyder på bradykardi (minskad pulsfrekvens, ökad känsla av yrsel, synkopé, hjärtkänningar) bör rådask att avbryta behandling med midodrin.

Användning av midodrin hos patienter som har en ökad risk för eller har glaukom/ökat intraokulärt tryck eller som behandlas med mineralkortikoider/fludrokortisonacetat (vilket kan öka intraokulärt tryck) ska undvikas eller övervakas mycket noggrant.

Det är alltid rekommenderat att övervaka blodtrycket och njurfunktionen hos patienter som genomgår långtidsbehandling med midodrin.

Behandling med midodrin hos patienter med nedsatt leverfunktion har inte studerats. Därför rekommenderas utvärdering av leverparametrar innan behandling med midodrin påbörjas och fortlöpande.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Midodrin hämmar cytokrom P450 CYP2D6 och kan därför påverka metabolismen av andra läkemedel som metaboliseras av detta isoenzym (t.ex. perfenazin, amiodaron, metoklopramid). Detta kan leda till ökad systemisk exponering och ökade effekter av dessa läkemedel.

Sympatomimetika och andra vasopressorer

Samtidig användning av midodrin och vasokonstriktorer, sympatomimetika, t.ex. avsvällande läkemedel, vissa aptitdämpande läkemedel och andra läkemedel som orsakar hypertoni såsom metyldopa, tricykliska antidepressiva läkemedel, antihistaminer, sköldkörtelhormoner, MAO-hämmare, inklusive eventuella receptfria läkemedel inom nämnda kategorier, ska undvikas eftersom detta kan orsaka överdriven hypertoni.

Effekterna av midodrin kan motverkas av alfa-adrenerga blockerande läkemedel, såsom prazosin och fentolamin. Samtidig användning av alfa- och beta-receptorblockerande medel (som sänker hjärtfrekvensen) och midodrin kräver noggrann övervakning.

Glykosider

Stor försiktighet ska iaktas vid administrering av Midodrine Medical Valley till patienter som upplever bradykardi orsakad av digitalis (eller andra glykosider) eller psykofarmaka eftersom midodrin kan förstärka reflexbradykardi och andra typer av ledningsstörningar eller arytmier.

Kortikosteroidpreparat

Patienter som behandlas med midodrin i kombination med mineralkortikoider eller glukokortikoider (t.ex. fludrokortison) kan löpa ökad risk för glaukom/ökat intraokulärt tryck och ska övervakas noggrant. Midodrin kan förbättra eller förstärka den möjliga hypertensiva effekten av kortikosteroider.

Eventuella farmakokinetiska interaktioner

Risken för farmakokinetiska interaktioner är begränsad, eftersom läkemedlet inte metaboliseras via cytokrom P450-enzym. Minskat clearance för läkemedel som metaboliseras via CYP2D6 (t.ex. prometazin) har dock rapporterats.

Eventuell påverkan av andra läkemedel på midodrin

Inga studier avseende påverkan av andra läkemedel på midodrins eller den aktiva metaboliten desglymidodrins farmakokinetik har utförts. Baserat på *in vitro* data är desglymidodrin ett substrat för CYP2D6. Samtidig administrering av läkemedel som hämmar detta enzym (t ex kinidin, paroxetin, fluoxetin och bupropion) kan leda till ökad koncentration av desglymidodrin i plasma med en ökad risk för biverkningar som följd.

Eventuell påverkan av midodrin på andra läkemedel

Midodrin är en hämmare av CYP2D6 och kan påverka metabolismen av andra läkemedel. Detta kan vara av klinisk relevans för aktiva substanser som i huvudsak metaboliseras av CYP2D6, t.ex. tricykliska antidepressiva, betablockerare, selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI), antiarytmika (inklusive klass 1A, 1B och 1C) och monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare) typ B, speciellt om dessa dessutom har ett snävt terapeutiskt fönster.

Falskt förhöjda plasmanivåer av metanefrin

Som följd av analytiska störningar vid HILIC-baserad HPLC-MS/MS analys kan patienter som tar midodrin ha falskt förhöjd plasmanivå av metanefrin. Risken för störning ska beaktas då patienter som tar midodrin behöver genomgå biokemiska undersökningar för eventuellt feokromocytom och paragangliom.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga data från användningen av midodrin hos gravida kvinnor. Djurstudier är ofullständiga vad gäller reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). Midodrine Medical Valley rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel. Om en kvinna blir gravid under behandlingen ska behandlingen avbrytas omedelbart efter konstaterad graviditet.

Amning

Det är inte känt om detta läkemedel utsöndras i bröstmjolk. Läkemedlet ska inte ges till ammande mödrar.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Patienter som upplever yrsel eller svindel under behandling med Midodrine Medical Valley bör avstå från att framföra fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Psykiska störningar

Mindre vanliga: Sömnstörningar, insomni.

Ingen känd frekvens: Ångest, förvirringstillstånd.

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga: Parestesi.
Mindre vanliga: Huvudvärk, rastlöshet, lättretlighet, irritabilitet.
Sällsynta: Yrsel eller svindel.

Ögon

Sällsynta: Synrubbning.
Ingen känd frekvens: Ökad tårbildning.

Hjärtat

Mindre vanliga: Reflexbradykardi.
Sällsynta: Takykardi, palpitationer, arytmier, bröstsmärta.

Blodkärl

Vanliga: Hypertoni vid liggande ställning (blodtryck över eller lika med 180/110 mmHg) med daglig dos över 30 mg.
Mindre vanliga: Hypertoni vid liggande ställning (blodtryck över eller lika med 180/110 mmHg) med daglig dos upp till 7,5 mg.
Sällsynta: Cerebrovaskulär händelse.

Magtarmkanalen

Vanliga: Illamående, dyspepsi, kräkningar, stomatit.
Mindre vanliga: Buksmärta.
Ingen känd frekvens: Diarré.

Lever och gallvägar

Sällsynta: Onormal leverfunktion, ökad mängd leverenzymer.

Hud och subkutan vävnad

Mycket vanlig: Piloerektion.
Vanliga: Frossa, hudutslag, klåda (främst i hårbotten), rodnad.

Njurar och urinvägar

Mycket vanlig: Dysuri.
Vanliga: Urinretention.
Mindre vanliga: Urinträngningar.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Överdoser av midodrin orsakar piloerektion, känsla av att frysa, urinträngning, hypertoni och bradykardi.

Effekterna kan motverkas genom framkallande av kräkning och administrering av alfasympatolytika. Vid uttalad bradykardi kan atropin ges i vanlig dos. Vid exantem ska H1- antihistaminer administreras.

Den aktiva metaboliten desglymidodrin är dialysbar.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Adrenerga och dopaminerga medel, ATC-kod: C01CA17.

Ett direktverkande alfa-sympatomimetiskt medel som förbättrar vaskulär glattmuskeltonus vilket leder till ett pressorsvar efter oral administrering. Den huvudsakliga biologiska aktiviteten finns i huvudmetaboliten desglymidodrin.

En 6 veckors studie med en 3 veckors dubbelblind period av midodrin 10 mg tre gånger dagligen jämfört med placebo hos patienter med ortostatisk hypotoni på grund av autonom dysfunktion visade att midodrin signifikant ökade stående systoliskt blodtryck och förbättrade yrsel/ostadighet jämfört med placebo.

Två öppna långtidsstudier har utförts med midodrin. 693 patienter med ortostatisk hypotoni från Bradbury-Egglestons syndrom (28 %), njursvikt, synkope, autonom neuropati och aids (33 %) och av andra orsaker (39 %), fick en genomsnittlig total daglig dos av midodrin på 17–24 mg under perioder upp till ett år. 52 % slutförde ett års studie.

De primära effektvariablerna var livskvalitetsfrågeformuläret som utvärderade symtomen enligt den bifogade tabellen, förbättringen av blodtryck vid stående och provarnas helhetsutvärdering. I livskvalitetsindexet (QOLI) besvarades alla frågor med en trepunktsskala; 1 = symtom uppstod ofta, 2 = symtom uppstod ibland, 3 = symtom uppstod aldrig. Vid varje besök mättes försökspersonens blodtryck innan man tog en dos midodrin och en timme därefter. Provornas helhetsutvärderingar registrerades i slutet av studien. Prövaren bedömde försökspersonens förmåga att utföra dagliga aktiviteter. Endast sammanfattande statistik tillhandahölls.

Den procentuella förändringen i QOLI anges i tabellen. Förbättring sågs i stående blodtryck. Det systoliska blodtrycket ökade med 12 mmHg, medan det diastoliska blodtrycket förbättrades med 6–7 mmHg. Prövaren uppgav att i slutet av studien hade 52 % av försökspersonerna god till utmärkt förmåga att utföra dagliga aktiviteter.

Det är viktigt att notera att försökspersonerna fortsatte att ta tidigare läkemedel inklusive steroider.

102 försökspersoner dog under denna långsiktiga öppna studie men ingen av dödsfallen rapporterades vara läkemedelsrelaterad. Det är viktigt att notera att de flesta av dessa patienter hade betydande nedsatt hjärtfunktion. De vanligaste biverkningarna förutom dödsfall var huvudvärk hos 5 %, hypertoni vid liggande hos 6 %, piloerektion hos 5 % och klåda i hårbotten hos 10 %.

Det fanns inga kliniskt signifikanta effekter av midodrin på laboratorietestresultaten eller på elektrokardiogrammet.

Tabell 1					
Symtom	N	Baslinje medeltal (SEM)	Vid studieslut medeltal (SEM)	Förändring medeltal (SEM)	Förändring i %
Yrsel eller svindel	524	1,4 (0,02)	1,9 (0,03)	0,42 (0,034)	30 %
Svaghet eller trötthet	524	1,3 (0,02)	1,6 (0,03)	0,30 (0,030)	23 %
Dimsyn	520	1,9 (0,03)	2,3 (0,03)	0,32 (0,035)	17 %
Svimning	521	2,1 (0,03)	2,5 (0,03)	0,36 (0,034)	17 %
Energinivå	519	1,3 (0,03)	2,2 (0,03)	0,86 (0,043)	66 %
Förmåga att stå mer än 15 min	520	1,6 (0,03)	1,9 (0,03)	0,24 (0,033)	15 %
Förmåga att gå utan hjälp	518	1,9 (0,04)	2,0 (0,04)	0,11 (0,033)	6 %
Depression	519	2,1 (0,03)	2,2 (0,03)	0,08 (0,031)	4 %
QOLI	524	1,7 (0,02)	2,1 (0,02)	0,33 (0,021)	19 %

I en andra långtidsstudie fick 723 patienter med neurogen ortostatisk hypotoni en genomsnittlig total daglig dos på 18 mg midodrin under en ettårsperiod. Upp till 196 patienter tog läkemedlet under en period som var lika med eller längre än ett år. Den primära effekthändelsen var förändringen i stående blodtryck. Det systoliska och diastoliska trycket vid baslinjen var de senaste mätningar som gjordes före den första dosen av midodrin. Endpoint för systoliskt och diastoliskt tryck var de slutliga mätningarna som gjordes under behandling med midodrin. Sammanfattande statistik tillhandahölls.

Vid endpoint hade det genomsnittliga systoliska blodtrycket i stående ökat med 8 mmHg från baslinjen med en ökning av det diastoliska blodtrycket med nästan 5 mmHg.

Det är viktigt att notera att försökspersonerna fortsatte att ta tidigare läkemedel inklusive steroider.

Det fanns en dödlighet på 6 %. I samtliga fall bedömdes sambandet med midodrin som ingen eller osannolik. De vanligaste biverkningarna förutom dödsfall som rapporterades i denna studie var synkope och klåda i hårbotten.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter oral administrering absorberas midodrin snabbt. Maximala koncentrationer i plasma uppnås efter cirka 30 minuter och koncentrationen av den aktiva metaboliten desglymidodrin i plasma är som högst efter cirka 1 timme. AUC och $C_{\max}$ ökar proportionellt mot dosen i doseringsintervallet 2,5–22,5 mg. Administrering med mat ökar AUC med cirka 25 % och leder till att $C_{\max}$ minskar med cirka 30 %. Farmakokinetiken för desglymidodrin påverkas inte.

Distribution

Varken midodrin eller desglymidodrin är bundna till plasmaproteiner i någon betydande utsträckning (under 30 %). Desglymidodrin har låg passage över blod-hjärnbarriären. Placentapassage har rapporterats. Det är okänt om läkemedlet utsöndras i bröstmjölk.

Metabolism

Midodrin hydrolyseras delvis före absorption (i tarmen) och delvis efter absorption (i plasma) genom separering av glycin, vilket resulterar i uppkomst av den aktiva metaboliten desglymidodrin. Desglymidodrin elimineras främst via oxidativ metabolism, åtföljt av (partiell) konjugering.

Eliminering

Midodrin (8 %), desglymidodrin (40 %) och deras nedbrytningsprodukter (55 %) utsöndras till mer än 90 % i urinen inom 24 timmar i antingen konjugerad eller icke-konjugerad form. Elimineringshalveringstiden i plasma är cirka 30 minuter för midodrin och cirka 3 timmar för desglymidodrin. Elimineringen av desglymidodrins aktiva (-)-enantiomer är långsammare än elimineringen av den inaktiva (+)-enantiomeren.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Ingen relevant information tillgänglig.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Cellulosa, mikrokristallin

Förgelatinerad stärkelse
Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri
Talk
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Midodrinhydroklorid 2,5 mg och 5 mg tabletter är förpackade i vit HPDE-burk med lock och induktionsförsegling av rayonfiber.

Midodrinhydroklorid 2,5 mg och 5 mg tabletter tillhandahålls i OPA/Alu/PVC-Alu blister med 10 tabletter.

Tabletterna finns tillgängliga i burk innehållande 56 och 105 tabletter, och i blister innehållande 100 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Medical Valley Invest AB
Brädgårdsvägen 28
236 32 Höllviken
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

2,5 mg: 65095
5 mg: 65096

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2025-04-28

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-04-28